

# フィリピン共和国における狂犬病ウイルスの時空間的伝播動態に関する研究

著者	当广 謙太郎
号	85
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3518号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00097155">http://hdl.handle.net/10097/00097155</a>

(書式12)

氏 名	トウマ ケンタロウ 当 廣 謙太郎
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	フィリピン共和国における狂犬病ウイルスの時空間的伝播動態に関する研究
論文審査委員	主査 教授 押谷 仁 教授 堂浦 克美 教授 北本 哲之

## 論文内容要旨

狂犬病は、極めて致死性の高い中枢神経系のウイルス感染症である。ヒト狂犬病の発症要因としては狂犬病を発症したイヌによる咬傷が主であり、イヌを対象とした集団ワクチン接種が有効であるが、多くの発展途上国では未だ流行が続いている状態にある。狂犬病清浄化のためには効果的なイヌワクチン接種戦略が必要であり、イヌ集団における狂犬病伝播動態についての知見が必須である。そこで、分子疫学的アプローチにより狂犬病ウイルスを遺伝子レベルで追跡することで、フィリピン共和国 (フィリピン) における狂犬病ウイルスの伝播動態解明を行った。島国であるフィリピンでは、大きく分けて島間伝播と島内伝播の2パターンが存在するが、それぞれの伝播パターンについて、分子疫学を軸に数理モデル及び空間解析を用いて研究を行った。

受動的動物狂犬病サーベイランスにより、2004- 2013年にルソン諸島にて計302検体の狂犬病ウイルス遺伝子配列を得た。得られた遺伝子配列情報と疫学情報とを用いて遺伝子系統解析を行った。ルソン諸島にて見られた島間伝播について、分子時計・系統地理学的解析を行い、その伝播パターン及びウイルス侵入時期の推定を行った他、感染症数理モデルによるウイルス侵入から症例検出までに要する時間について解析を行った。次に、ルソン島内で見られた地域内伝播動態について解析を行った。景観遺伝学的手法を用い、ウイルスの地理的伝播に寄与する因子を、地形・ヒトコミュニティ・狂犬病対策活動の3種類のデータから探索・評価した。

ルソン諸島では、少ないながらもルソン島- タブラス島間、ルソン島- カタンドゥアネス島間で島間伝播が検出された。タブラスで検出された島間伝播例について分子疫学解析を行ったところ、約300kmも離れたブラカン州からのウイルス侵入が疑われ、ヒトを介したイヌの移動による伝播であると考えられた。ウイルス侵入から症例検出までに約12ヵ月もの時間差が生じていたことが推測され、侵入後に狂犬病感染鎖が広がっていたことが明らかとなった。ルソン島内における地理的伝播については、標高勾配がウイルスの伝播に対して最も大きな障壁であると推測された。しかし、ウイルス感染鎖の空間分布を決定づけるほど大きな影響を持つ因子は認められず、地形・ヒトコミュニティ・狂犬病対策活動といった因子のウイルス伝播に対する影響はさほど大きくないことが示唆された。

以上より、フィリピンにおける狂犬病ウイルスの島間・島内伝播動態が明らかとなった。ルソン諸島では少ないながらも島から島への伝播が生じ、その感染鎖が維持されていたことから、現状の対策では狂犬病清浄化の実現可能性が低いことが予想される。狂犬病清浄化のためにはサーベイランスの強化やワクチン接種といった対策の継続が重要であり、地域内の感染鎖の広がりを断ち切るためには、地方自治政府間の連携した狂犬病対策が必要であると考えられた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 フィリピン共和国における狂犬病ウイルスの時空間的伝播動態に関する研究.....

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 微生物学分野.....

学籍番号 B2MD5092 氏名 当广 謙太郎.....

狂犬病は今もフィリピンにおいては公衆衛生上の大きな問題であり、狂犬病の実態解明と有効な対策の確立が求められている。本研究では、分子疫学的アプローチにより狂犬病ウイルスを遺伝子レベルで追跡することで、フィリピンにおける狂犬病ウイルスの伝播動態解明を行ったものである。狂犬病は今もフィリピンにおいては公衆衛生上の大きな問題であり、狂犬病の実態解明と有効な対策の確立が求められている。島国であるフィリピンでは、大きく分けて島間伝播と島内伝播の2パターンが存在するが、それぞれの伝播パターンについて、分子疫学を軸に数理モデル及び空間解析を用いて研究を行った。

受動的動物狂犬病サーベイランスにより、2004- 2013 年にルソン諸島にて採取された、計 302 検体の狂犬病ウイルス遺伝子配列を決定した。得られた遺伝子配列情報と疫学情報とを用いて遺伝子系統解析を行った。ルソン諸島にて見られた島間伝播について、分子時計・系統地理学的解析を行い、その伝播パターン及びウイルス侵入時期の推定を行った他、感染症数理モデルによるウイルス侵入から症例検出までに要する時間について解析を行った。次に、ルソン島内で見られた地域内伝播動態について解析を行った。景観遺伝学的手法を用い、ウイルスの地理的伝播に寄与する因子を、地形・ヒトコミュニティ・狂犬病対策活動の3種類のデータから探索・評価した。

ルソン諸島では、少ないながらも島間伝播が検出された。ルソン島からタブラス島に伝播したと考えられる島間伝播例について分子疫学解析を行ったところ、約 300km も離れたブラカン州からのウイルス侵入が疑われ、ヒトを介したイヌの移動による伝播であると考えられた。ウイルス侵入から症例検出までに約 12 ヶ月もの時間差が生じていたことが推測され、侵入後に感染鎖が広がっていたことが明らかとなった。ルソン島内における地理的伝播については、標高勾配がウイルスの伝播に対して最も大きな障壁であると推測された。しかし、ウイルス感染鎖の空間分布を決定づけるほど大きな影響を持つ因子は認められず、地形・ヒトコミュニティ・狂犬病対策活動といった因子がウイルス伝播に対する影響はさほど大きくないことが示唆された。

本研究では、新たな手法を組み合わせることで、フィリピンにおける狂犬病ウイルスの伝播パターンについて詳細に解明したもので、学術的にも実際の対策上も意義のある研究である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。